

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

**Il monitoraggio delle
Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini
in provincia di Ferrara
Rapporto
Anno 2017**



A cura di:
Anna MARRA
Daniela FEDELE
Erica BIANCHINI
Adriana DONZELLI
Roberta MURDACA
Chiara SCANELLI
Elena VASCAUTAN

Indice

Introduzione	3
Novità normative.....	4
Analisi delle segnalazioni	5
Approfondimento sulle segnalazioni da farmaco	12
Approfondimento sulle segnalazioni da vaccini	18

Introduzione

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire in modo continuativo informazioni sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle opportune misure per assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto rischio-beneficio favorevole per la popolazione (Allegato 1 D.Lvo 98/2003).

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche.

Il principale scopo di una segnalazione di un evento avverso è quello di apprendere dall'esperienza e condividerla in modo che altri possano evitare che lo stesso evento accada.

I principali obiettivi della farmacovigilanza sono quelli di:

- identificare le sospette reazioni avverse (ADR, adverse drug reaction) non note e stimare la loro incidenza;
- migliorare ed aumentare le informazioni sulle ADR note, quantificando l'incidenza sia delle segnalazioni gravi che delle ADR non gravi;
- confrontare il rapporto rischio-beneficio del farmaco rispetto agli altri per la stessa indicazione o rispetto ad altri trattamenti;
- comunicare il rischio in modo da migliorare la pratica clinica.

Nel presente libretto sono riportate le segnalazioni di sospetta reazione avversa dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara e quelle dell'Azienda USL di Ferrara nell'anno 2017.

Nella provincia di Ferrara si è avuto un incremento del 45% delle segnalazioni rispetto all'anno 2016, maggiormente dovuto a segnalazioni di reazione avversa a farmaco. Si è verificato un aumento anche delle segnalazioni di eventi avversi a vaccino che hanno rappresentato un quarto delle segnalazioni a vaccino registrate nella regione Emilia Romagna.

La modalità di segnalazione on line tramite il portale Vigifarmaco è stata più utilizzata nel corso dell'anno 2017 con un incremento del 40.6% rispetto al 2016, anche grazie a diversi progetti di Farmacovigilanza attiva.

Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nella provincia di Ferrara si è mantenuto alto e in costante aumento anche nell'anno 2017 (203.5), superando la media regionale e nazionale. Il tasso di segnalazione ospedaliero, anche se superiore alla media regionale ha registrato invece un leggero decremento rispetto all'anno 2016.

In analogia con gli scorsi anni, i medici si confermano i maggiori segnalatori, seguiti dagli altri operatori sanitari (infermieri, assistenti sanitari).

Per quanto riguarda la popolazione interessata, i più coinvolti sono stati i pazienti pediatrici da 0 a 3 anni, gli ultrasessantacinquenni e il genere femminile.

Il principio attivo che ha registrato il maggior numero di segnalazioni è stata l'associazione amoxicillina/acido clavulanico e le reazioni avverse con il maggior numero di segnalazioni sono state l'orticaria e il sopore.

Novità normative

Il Decreto 30 aprile 2015 del Ministero della Salute (DM) ha attuato la Direttiva 2010/84/UE e la Direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo ed ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa oggi come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Questo comporta un’estensione dell’ambito di applicazione della segnalazione spontanea, per cui possono essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

Dal 22 novembre 2017, l’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha introdotto la nuova versione di EudraVigilance(EV), il sistema che gestisce le segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali nell’ambito dell’Area Economica Europea. Per effetto delle modifiche introdotte, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dialoga con EV attraverso la funzione di “re-routing”, consentendo un continuo aggiornamento dei dati e l’allineamento dei dati nei due database.

La modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte dei pazienti e degli operatori sanitari, pertanto, è rimasta invariata e le sospette reazioni avverse a medicinali devono essere segnalate (entro 36 ore per i farmaci biologici, inclusi i vaccini o 2 giorni per tutti gli altri farmaci dal momento in cui l’operatore sanitario/cittadino ne viene a conoscenza) utilizzando i modelli di “scheda elettronica” o “scheda cartacea”(scaricabili dal portale AIFA) da inviare, previa compilazione, al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, via e-mail o fax. È inoltre possibile segnalare utilizzando il sistema web “Vigifarmaco” dal sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

Tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute in qualsiasi formato e da qualsiasi segnalatore devono essere gestite e validate dal Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza, per poi essere inserite nella RNF.

AIFA rende disponibile al pubblico i dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali registrate nella RNF, attraverso il sistema di accesso online: RAM (Reazioni Avverse dei Medicinali). Questo database consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale.

Le ricerche possono essere effettuate per nome commerciale del medicinale oppure per principio attivo o associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione.

Analisi delle segnalazioni

Nella provincia di Ferrara nel 2017 sono pervenute 709 segnalazioni di reazione avversa a farmaci (ADR); si è registrato un incremento del 45,0% di segnalazioni rispetto all'anno precedente, grazie ad una sempre maggior attenzione alla segnalazione da parte degli operatori sanitari di entrambe le Aziende Sanitarie ferraresi e dell'attivazione di progetti di Farmacovigilanza Attiva.

Nella *Figura 1* viene riportato l'andamento delle segnalazioni a farmaci e vaccini nella provincia di Ferrara dal 2001, anno di istituzione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Come evidenziato dal grafico, per le segnalazioni da vaccini è stato registrato un modesto aumento rispetto al dato raccolto nel 2016, più evidente è l'incremento delle segnalazioni di reazione avversa a farmaci (540 vs 331 dell'anno 2016).

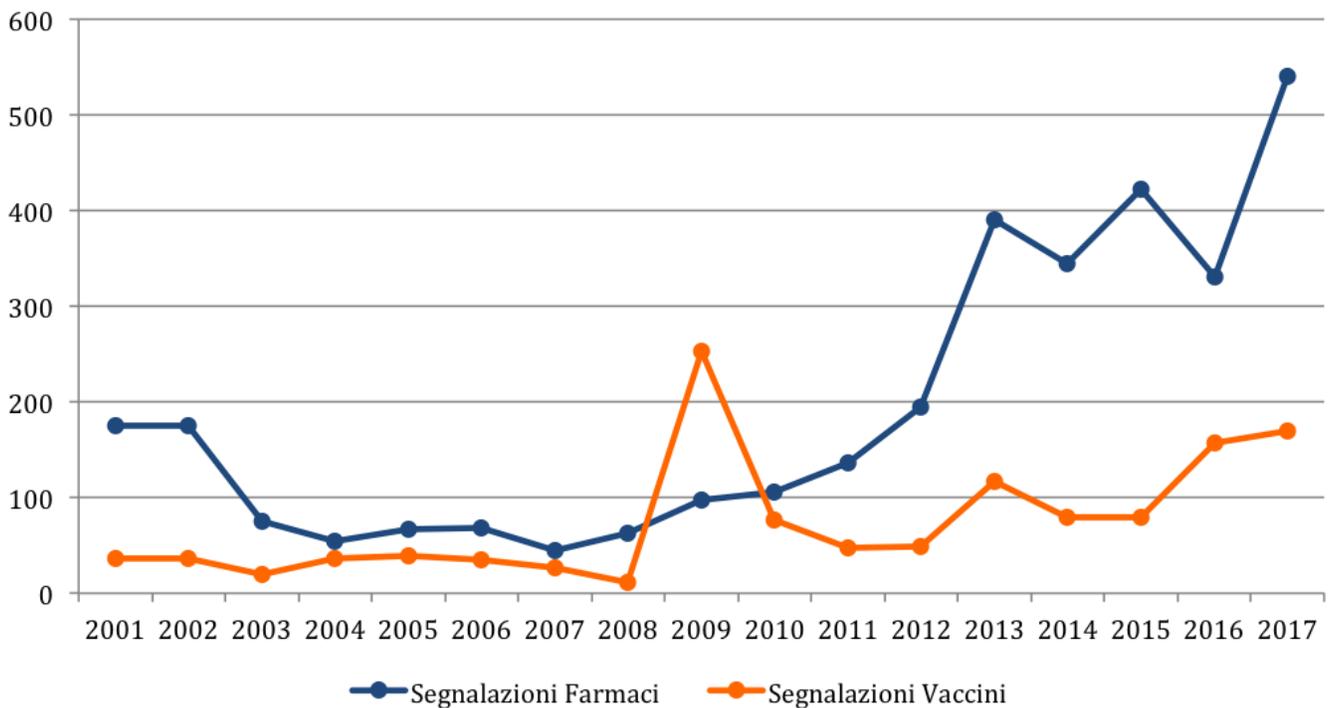


Figura 1: Andamento delle segnalazioni di reazione avversa da farmaci e vaccini nella provincia di Ferrara, periodo 2001-2017

Come si può osservare in *Figura 2*, nel 2017 le segnalazioni spontanee inviate via posta cartacea, via e-mail o via fax tramite compilazione della scheda cartacea o elettronica per operatore sanitario o cittadino sono state il 74,0% delle segnalazioni totali. Per quanto riguarda le segnalazioni pervenute on-line tramite il portale Vigifarmaco, rispetto all'anno 2016, si è verificato un incremento del 40,8%, grazie anche all'attivazione di progetti di Farmacovigilanza Attiva quali Vigifarmaco Vax e il Progetto Multicentrico Regionale in Onco-Ematologia (POEM). Nel dettaglio, il 54,1% delle segnalazioni online deriva dal progetto Vigifarmaco Vax, il 12,6% dal progetto POEM e il restante 33,3% da segnalazioni spontanee.

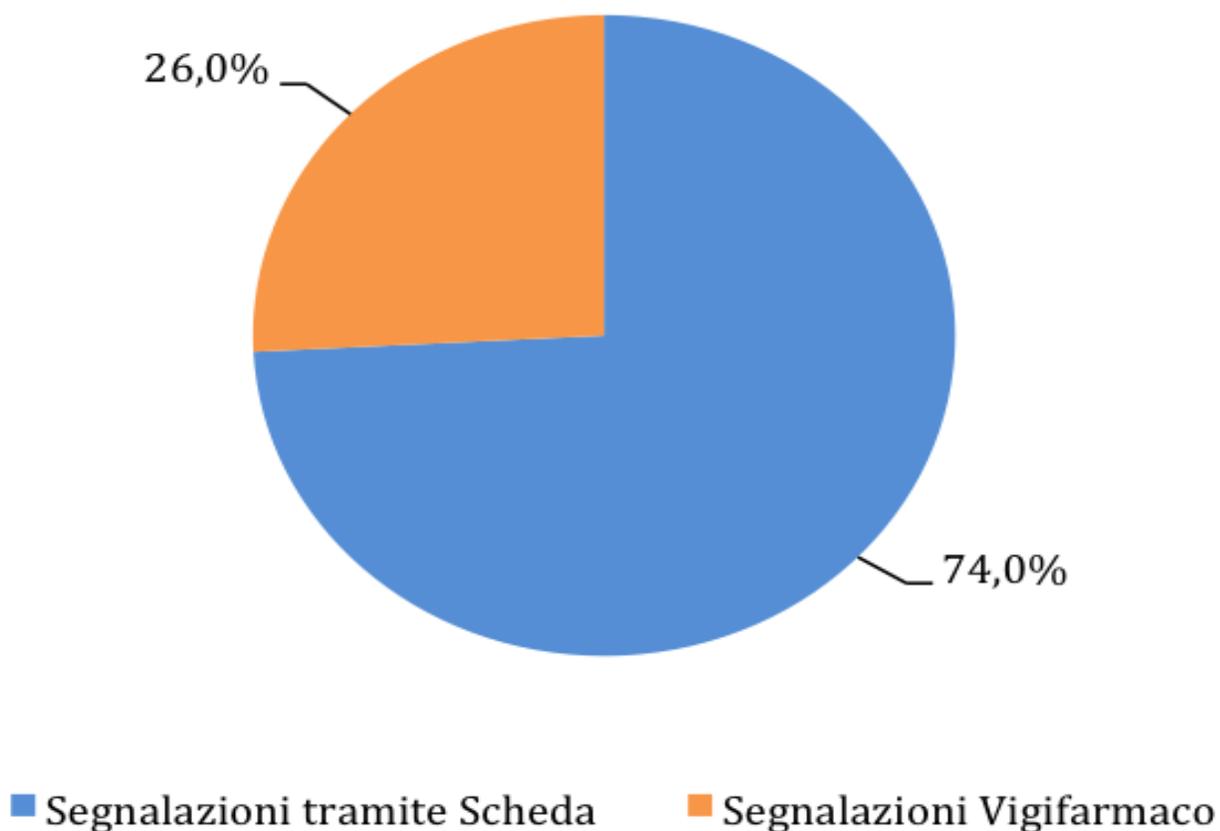


Figura 2: Segnalazioni di reazione avversa a farmaco/vaccino e modalità di segnalazione, provincia di Ferrara, anno 2017

Nel corso del 2017 nella provincia di Ferrara il tasso di segnalazione (203,5 per 100000 abitanti) è in crescita e al di sopra della media nazionale e regionale. Come nel passato, il valore indicato come Gold Standard dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ovvero 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti, anche nel 2017 è stato di gran lunga superato.

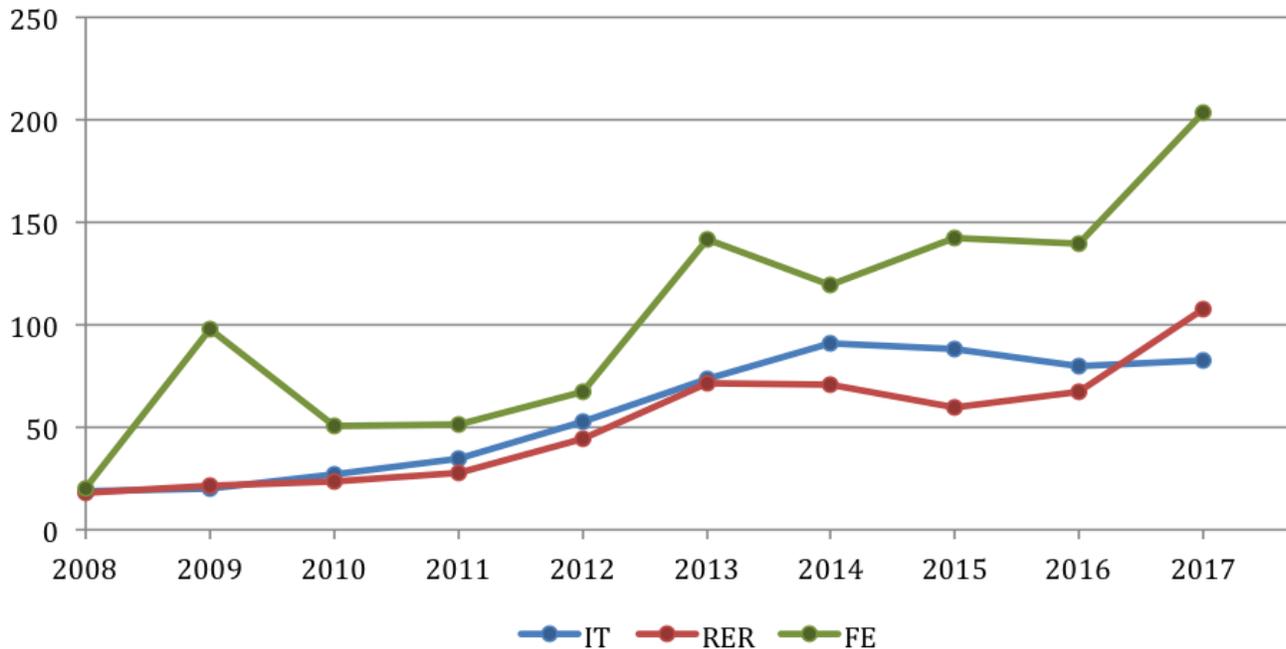


Figura 3: Tasso di segnalazione per 100.000 abitanti in Italia, Regione Emilia-Romagna (RER) e provincia di Ferrara, periodo 2008-2017

Il tasso di segnalazione in ambito ospedaliero, espresso come numero di segnalazioni rapportato al numero di ricoveri registrati nel corso dell'anno, nel 2017 per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara è in calo, ma allo stesso tempo più alto della media regionale. Non è stato possibile effettuare lo stesso tipo di analisi per i presidi ospedalieri dell'Azienda USL in quanto dal 2017 non è più possibile distinguere nella fonte di segnalazione "medico", il medico ospedaliero dal medico di medicina generale, dal medico specialista o dal medico di distretto.

Anno	Segnalazioni		Tasso di segnalazione x 1000 ricoveri	
	AOUFE	RER	AOUFE	RER
2015	323	4779	10,0%	8,1%
2016	268	2974	9,0%	4,9%
2017	250	2655	8,0%	4,2%

Tabella 1: Tasso di segnalazione per 1000 ricoveri, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (AOUFE) e Regione Emilia Romagna (RER) 2017

Nel 2017, come si può osservare nella *Figura 4*, il maggior numero di schede di segnalazione di sospetta reazione avversa sono state inviate dai medici (74,6%), in analogia agli anni precedenti, il 23% da altri operatori sanitari come i Pediatri di Comunità e i Medici di Igiene Pubblica dei servizi vaccinali, il 2% sono segnalazioni da cittadini/pazienti o altre figure professionali non sanitarie. Si precisa che con le modifiche apportate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dopo il 22 Novembre 2017, alla categoria “altro operatore sanitario” appartengono gli infermieri ed altri professionisti con ruolo sanitario differenti da medici e farmacisti, pertanto i Pediatri di Comunità e i Medici di Igiene Pubblica, prima classificati all’interno della categoria “Altro operatore sanitario”, a partire da quella data sono confluiti nella categoria “Medico”.

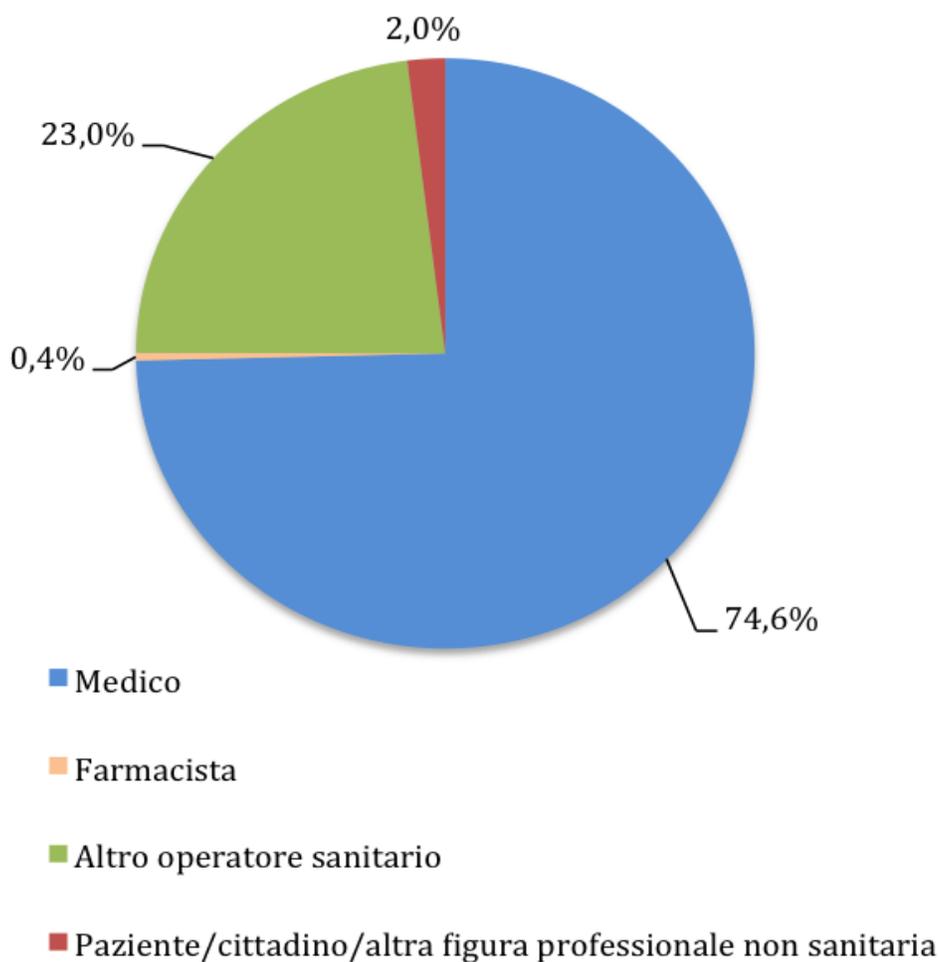


Figura 4: Suddivisione segnalazioni per fonte, provincia di Ferrara, anno 2017

La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco è relativa alla popolazione di sesso femminile (53%). Questo dato è in linea con la letteratura che riporta un maggior coinvolgimento del sesso femminile nelle reazioni avverse a farmaci e vaccini. Le fasce d'età più interessate sono quella pediatrica (0-3 anni) (23% delle segnalazioni), in quanto più esposta alle vaccinazioni e quella degli ultrasessantenni (37% delle segnalazioni), nella quale a causa di comorbidità e politerapie, il rischio di interazioni tra farmaci e reazioni avverse risulta essere maggiore.

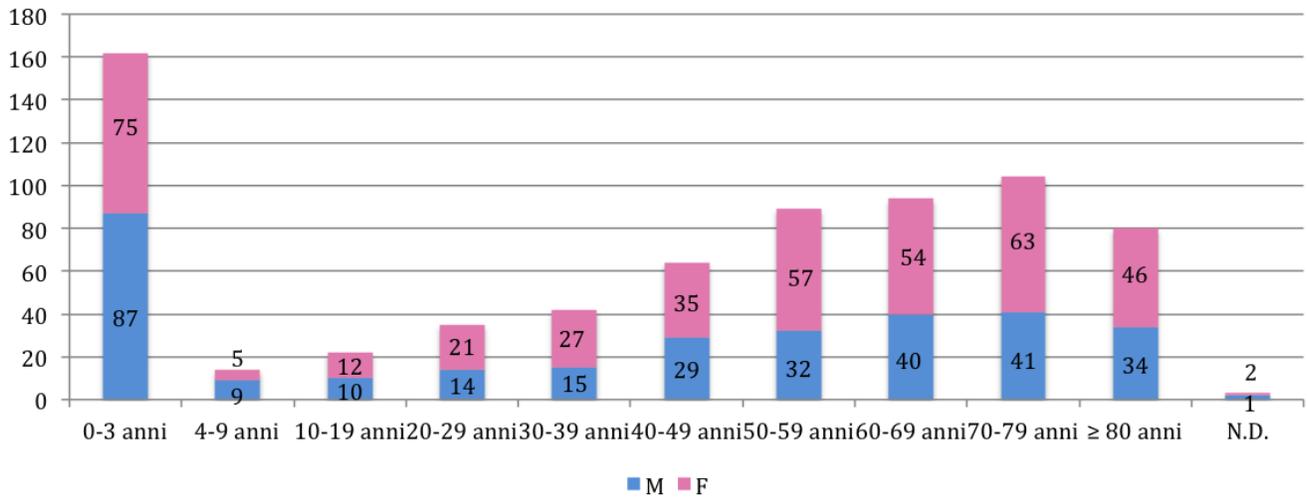


Figura 5: Numero di segnalazioni per sesso e fascia d'età, provincia di Ferrara, anno 2017

Secondo l’OMS per definire efficace un sistema di Farmacovigilanza, almeno il 30% delle segnalazioni deve riguardare ADR gravi. Nella 2017 nella provincia di Ferrara, il 52,2% delle segnalazioni riguardava ADR classificate come gravi, di cui il 67,8% definito “grave-altra condizione clinicamente rilevante” e il 30,3% “grave-ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione. La maggioranza delle segnalazioni classificate come “grave-altra condizione clinicamente rilevante” fa riferimento ad eventi avversi appartenenti alla lista IME (Important Medical Events), valutati come gravi dall’Ente regolatorio europeo, a prescindere dal giudizio del segnalatore come ad esempio neutropenia, embolia polmonare. Tale lista è pubblicata e periodicamente revisionata dall’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). L’alta prevalenza di segnalazioni gravi è imputabile agli eventi avversi registrati nell’ambito dei progetti di FV attiva POEM e “Monitoraggio Epidemiologico delle Reazioni Avverse a Farmaci in Pronto Soccorso” (MereafaPS).

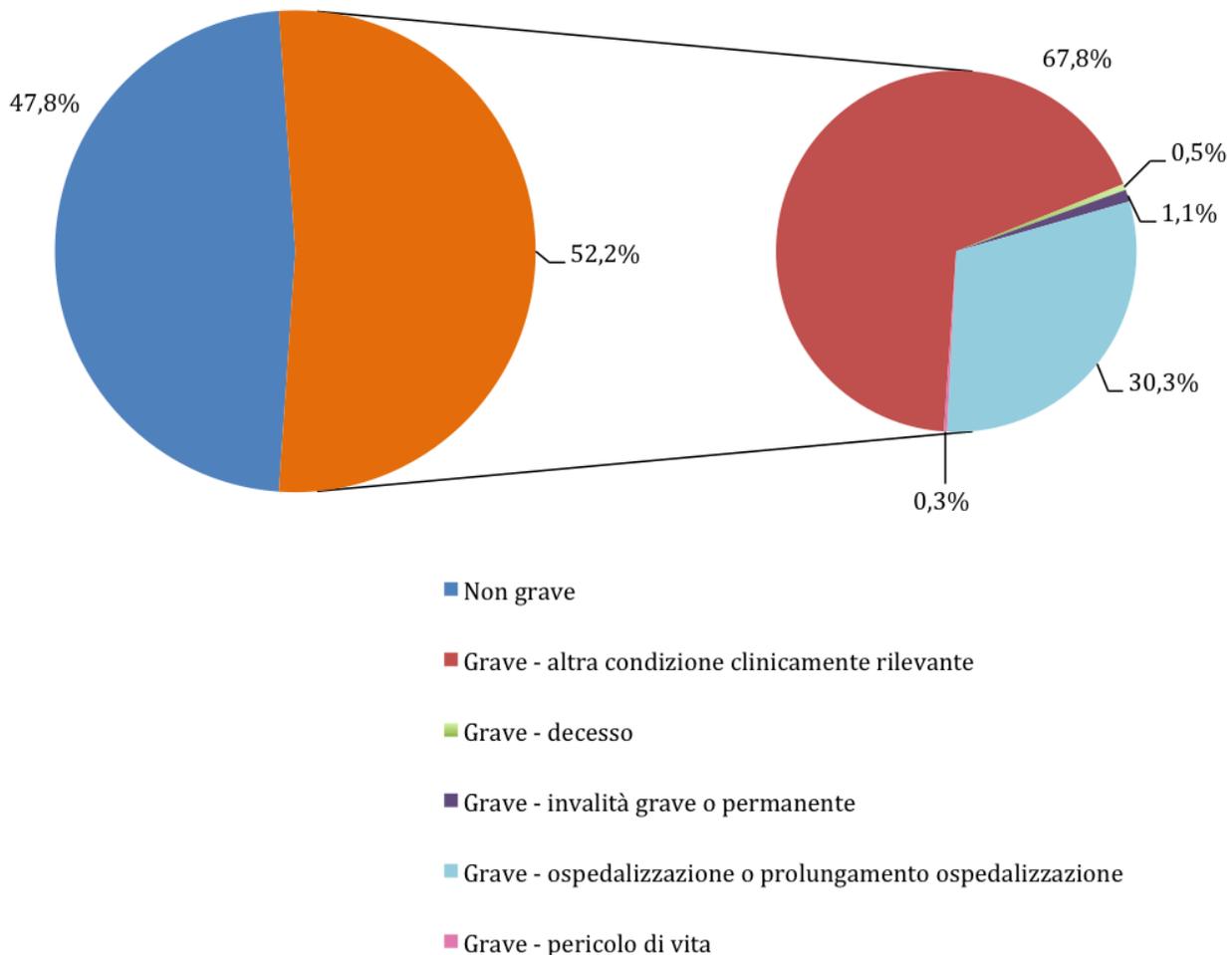


Figura 6: Segnalazioni stratificate per gravità, provincia di Ferrara, anno 2017

Nella maggior parte (71,7%) delle segnalazioni il segnalatore ha riportato come esito la risoluzione completa degli eventi, in altri casi (15,5%) si è verificato un miglioramento delle condizioni cliniche (Figura 7). Solamente per due segnalazioni (0,3%) è stato segnalato come esito il decesso, in un caso la morte del paziente si è verificata a causa di arresto respiratorio conseguente ad abuso di diazepam, nell'altro caso si è verificata un'emorragia cerebrale letale, a parere del segnalatore, dovuta alla somministrazione di apixaban.

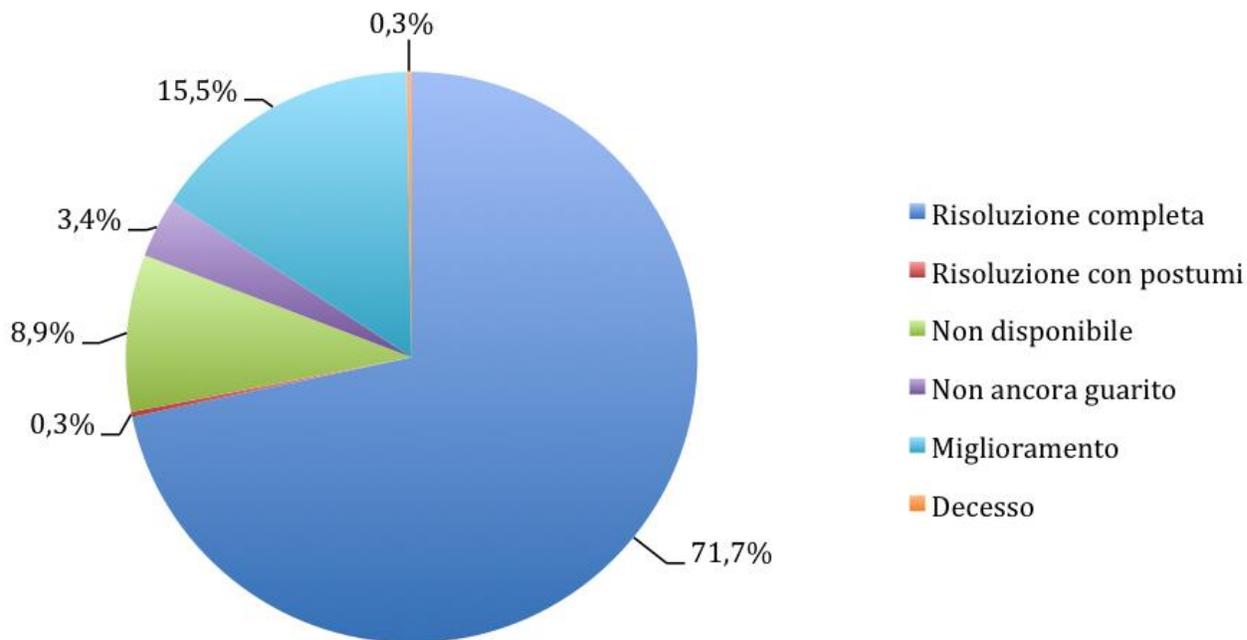


Figura 7: Segnalazioni stratificate per esito, provincia di Ferrara, anno 2017

Approfondimento sulle segnalazioni da farmaco

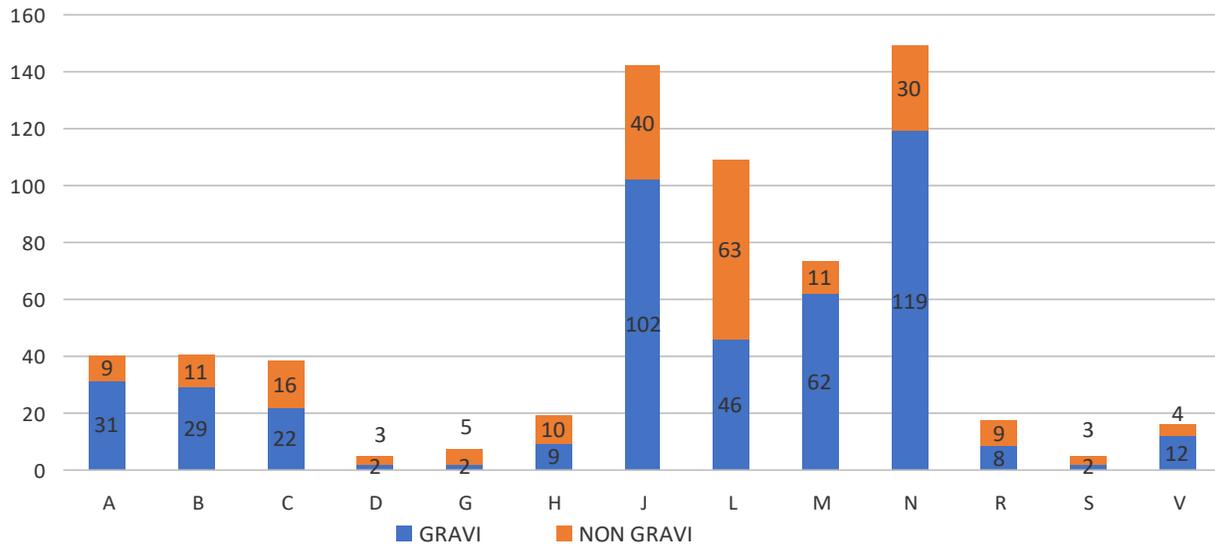


Nel corso dell'anno 2017 nella provincia di Ferrara sono state registrate 709 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa, di cui il 76% relative a farmaco (ADR) e il 24% a vaccino. Nella *Tabella 2* sono elencati i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni e le relative percentuali di ADR classificate come gravi. Sono stati esclusi da quest'analisi i vaccini, che saranno oggetto di un focus specifico successivamente. I principi attivi maggiormente segnalati sono amoxicillina associata e non all'inibitore delle beta-lattamasi acido clavulanico, warfarin e claritromicina. Gli antibiotici più segnalati sono quelli maggiormente impiegati in ambito territoriale, mentre le segnalazioni da warfarin sono attribuibili al suo noto ed elevato rischio emorragico. Le segnalazioni relative a questi principi attivi sono pervenute quasi tutte dai medici ospedalieri dell'U.O. Medicina d'Emergenza-Urgenza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria e dei Pronto Soccorso dei Presidi Ospedalieri di Cento, Argenta e Lagosanto dell'Azienda USL nell'ambito del progetto di Farmacovigilanza Attiva "Monitoraggio Epidemiologico delle Reazioni Avverse a Farmaci in Pronto Soccorso" (MEREAFaPS) di cui l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara è il Centro coordinatore regionale.

Principio Attivo	Segnalazioni	% GRAVI	N° GRAVI
Amoxicillina/acido clavulanico	57	78,9%	45
Warfarin	16	87,5%	14
Amoxicillina	15	93,3%	14
Claritromicina	15	73,3%	11
Oxaliplatino	13	30,8%	4
Ketoprofene	12	75,0%	9
Diclofenac	11	81,8%	9
Paclitaxel	11	45,5%	5
Panitumumab	11	27,3%	3
Ramipril	11	54,5%	6
Ibuprofene	10	80,0%	8
Quetiapina	10	60,0%	6
Ciprofloxacina	9	55,6%	5
Tramadolo	9	33,3%	3

Tabella 2: Primi dieci principi Attivi maggiormente segnalati e gravità, provincia di Ferrara, anno 2017

Le segnalazioni di reazione avversa sono state relative a 660 farmaci. Nella *Figura 8* sono raggruppati i principi attivi classificati come sospetti in base al primo livello di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC): il maggior numero delle segnalazioni riguarda principi attivi che agiscono sul sistema nervoso (ATC N) (79,9% segnalazioni gravi). Seguono gli antimicrobici generali per uso sistemico (ATC J, esclusi i vaccini J07) (71,8% segnalazioni gravi) e i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L) (42,2% segnalazioni gravi).



- A- APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO
- B- SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI
- C- SISTEMA CARDIOVASCOLARE
- D- DERMATOLOGICI
- G- SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI
- H- PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCL. ORMONI SESSUALI E INSULINE
- J- ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO
- L- FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI
- M- SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO
- N- SISTEMA NERVOSO
- P- FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI
- R- SISTEMA RESPIRATORIO
- S- ORGANI DI SENSO
- V- VARI

Figura 8: Farmaci sospetti e gravità della segnalazione ad essi correlata: classificazione in base al primo livello ATC, provincia di Ferrara, anno 2017.

La maggior parte delle segnalazioni riguardavano reazioni avverse relative alla SOC (System Organ Classification) “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” seguita dalle SOC “Patologie gastrointestinali” e “Disturbi psichiatrici” (*Tabella 3*). La SOC con percentuale più alta di ADR gravi (98,3%) è stata “Patologie del sistema emolinfopoietico” a cui segue “Disturbi psichiatrici” (93,2%). Il Preferred Term (PT) più segnalato è l’orticaria (90), seguito da 52 segnalazioni riportanti casi di abuso di farmaco o sostanza d’abuso (*Tabella 5*) classificati nella SOC “Disturbi psichiatrici”, tutti segnalati nell’ambito del progetto di Farmacovigilanza Attiva “MEREAFaPS”.

SOC	N° ADR	% ADR Gravi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	303	67,7%
Patologie gastrointestinali	191	62,3%
Disturbi psichiatrici	161	93,2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	142	50,7%
Patologie del sistema nervoso	110	72,7%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	68	58,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico	58	98,3%
Disturbi del sistema immunitario	50	80,0%
Patologie vascolari	35	71,4%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	35	80,0%

Tabella 3: Classificazione ADR per SOC (System Organ Classification) e gravità, prime dieci SOC, provincia di Ferrara, anno 2017.

PT	N° ADR	% ADR Gravi
Orticaria	90	81,1%
Abuso di farmaco o sostanza d'abuso	53	100,0%
Sopore	39	97,4%
Eritema	35	65,7%
Astenia	34	52,9%
Ipersensibilità a farmaci	30	83,3%
Vomito	30	63,3%
Nausea	27	48,1%
Autolesionismo intenzionale	22	100,0%
Prurito	22	54,5%
Fiato corto	19	73,7%
Ipotensione	18	77,8%
Diarrea	16	43,8%
Eruzione cutanea	16	56,3%

Tabella 4: Classificazione ADR per PT (Preferred Term) e gravità, primi dieci PT, provincia di Ferrara, anno 2017.

La *Tabella 5* riporta un dettaglio delle reazioni avverse a farmaco verificatesi in seguito ad abuso, correlando il principio attivo alla reazione avversa segnalata. Nella maggior parte dei casi il farmaco sospetto segnalato appartiene alla classe ATC N "Farmaci che agiscono a carico del sistema nervoso".

Numerose sono le segnalazioni riportanti il Preferred Term "Autolesionismo intenzionale". A tale proposito, come precisato da AIFA, si ricorda che il tentativo di suicidio e il suicidio, se segnalati al Responsabile di FV locale (RAFV) e connessi all'uso del medicinale, indipendentemente dalle modalità di utilizzo degli stessi, sono codificati nella RNF in quanto la conoscenza di questi eventi potrebbe portare a valutazioni regolatorie in termini di rischio di abuso del medicinale.

Principio Attivo	PT (Preferred Term)
Acido borico	Dolore addominale
	Diarrea
	Piressia
	Vomito
Acido Valproico	Autolesionismo intenzionale
	Sopore
Alprazolam	Eritema
	Tentato suicidio
	Linguaggio lento
Amitriptilina	Agitazione
	Sopore
Amlolidina	Ipotensione
	Incoscienza
Bisoprolo	Ipotensione
	Incoscienza
Citalopram	Comportamento autolesionista
Clonazepam	Autolesionismo intenzionale
	Comportamento autolesionista
	Sopore
Clorpromazina	Agitazione
	Autolesionismo intenzionale
	Dislalia
Colecalciferolo	Sopore
	Autolesionismo intenzionale
Delorazepam	Sopore
	Autolesionismo intenzionale
	Afasia
	Disartria
	Ipcinesia
	Sopore
	Vomito

Principio Attivo	PT (Preferred Term)
Diazepam	Arresto respiratorio
	Autolesionismo intenzionale
	Sopore
Diltiazem	Umore depresso
	Arresto respiratorio
Domperidone	Autolesionismo intenzionale
	Sopore
Escitalopram	Afasia
	Autolesionismo intenzionale
	Disartria
Ibuprofene	Sopore
	Autolesionismo intenzionale
	Ipcinesia
Insulina lispro	Sopore
	Vomito
	Ipglicemia
Ketoprofene	Coma
Lorazepam	Autolesionismo intenzionale
	Bruciore addominale
	Incoscienza
	Ipotensione
	Sopore
Lormetazepam	Edema delle labbra
	Spasmi muscolari
Metadone	Coma
	Convulsione da grande male
Metadoxina	Coma
Mirtazapina	Autolesionismo intenzionale
	Tachicardia sinusale
Olanzapina	Sopore
Ossicodone/Paracetamolo	Eritema
	Linguaggio lento
	Tentato suicidio
Paliperidone	Incoscienza
	Ipotensione
Paracetamolo	Coma
Potassio cloruro	Autolesionismo intenzionale
	Sopore
Quetiapina	Autolesionismo intenzionale
	Coma
	Dislalia
	Sindrome neurolettica maligna
Ramipril	Sopore
	Incoscienza
Telmisartan e idroclorotiazide	Ipotensione
	Epigastralgia
	Iperidrosi
	Pre sincope

Principio Attivo	PT (Preferred Term)
Trazodone	Autolesionismo intenzionale
	Dislalia
Venlafaxina	Sopore
	Edema delle labbra
	Spasmi muscolari
Warfarin	Eritema
	Linguaggio lento
	Tentato suicidio
Zolpidem	Autolesionismo intenzionale
	Comportamento autolesionista
	Dislalia
	Edema delle labbra
	Spasmi muscolari

Tabella 5: Dettaglio segnalazioni di reazioni avverse a farmaco conseguenti ad abuso di farmaci, provincia di Ferrara, anno 2017

Approfondimento sulle segnalazioni da vaccini

Nella provincia di Ferrara nel 2017 vi è stato un aumento del numero di segnalazioni di eventi avversi a vaccini (Adverse Event Following Immunization, AEFI) rispetto all'anno precedente con un incremento percentuale pari al 8,3%, dato che conferma l'elevata sensibilità degli operatori sanitari della provincia di Ferrara in tema di vaccinovigilanza. Nel 2017 sono state raccolte 170 segnalazioni (164 segnalazioni provenienti dall'Azienda USL e 6 segnalazioni dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria), pari al 24,1% del totale registrato nella Regione Emilia-Romagna (407). L'incremento è dovuto al progetto di Vaccinovigilanza "*Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino*" partito nel maggio 2017, che ha come obiettivo il coinvolgimento dei genitori, mediato dal personale sanitario operante nei centri vaccinali, nel sistema di segnalazione spontanea di reazioni avverse da vaccino nei bambini vaccinati nei primi due anni di vita e la creazione di una rete di Centri Regionali dedicati alla consulenza/sorveglianza dei vaccini, attivati dai Servizi Regionali di Prevenzione con il coordinamento di AIFA .

Nella *Tabella 6* sono riportati i tassi di segnalazione per 10.000 dosi di vaccino somministrate nella provincia di Ferrara e Regione Emilia-Romagna (RER). Il tasso di 10,8 segnalazioni per 10.000 dosi di vaccino conferma l'efficace contributo che la provincia di Ferrara dà al sistema di Vaccinovigilanza regionale.

	N° segnalazioni AEFI	N° dosi di vaccino somministrate	Tasso di segnalazione
Ferrara	170	156.966	10,8
RER	704	1.975.579	3,6

Tabella 6: Tasso di segnalazione x 10 000 dosi di vaccino somministrate, provincia di Ferrara e RER, anno 2017

Analizzando i dati per sesso e fascia d'età (Figura 9) si osserva che il 45,3% delle segnalazioni di AEFI è relativo ai soggetti di sesso femminile; quello maschile è invece del 54,7%. La maggior parte delle segnalazioni riguarda la fascia d'età 0-3 anni, dato conseguente al maggior numero di dosi di vaccino somministrate nei primi anni di vita, così come previsto da calendario regionale delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate. Inoltre, si precisa che nel corso dell'anno 2017 con l'entrata in vigore del "Decreto-legge 73 del 7 giugno 2017, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", modificato dopo in "Legge di conversione 31 luglio 2017, n. 119", il numero delle vaccinazioni obbligatorie per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati è stato esteso da 4 a 10: anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-Haemophilus influenzae tipo b, anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella.

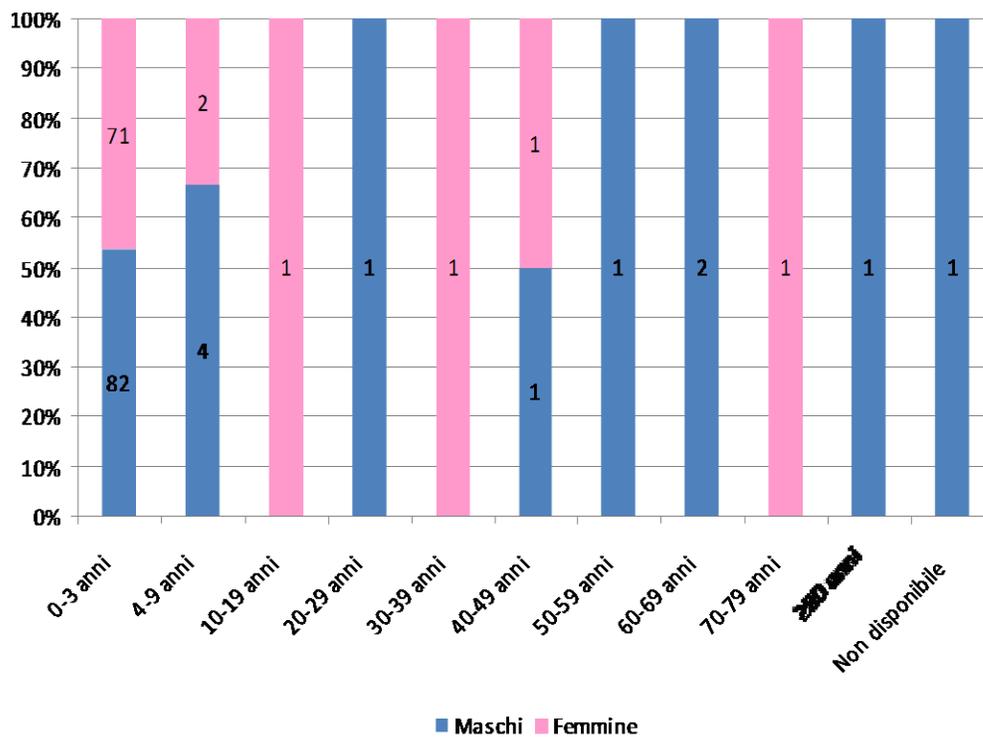


Figura 9: Distribuzione segnalazioni AEFI per sesso e fascia d'età, provincia di Ferrara, anno 2017

Nella maggior parte dei casi riportati, gli eventi segnalati sono relativi a casi non gravi (87,6%). I casi gravi (12,4%) sono stati stratificati per tipologia come riportato in *Figura 10*. Tra gli eventi gravi che hanno portato all'ospedalizzazione, sono stati segnalati tosse, convulsione febbrile, piressia ed eritema multiforme in seguito alla somministrazione del vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella, tutti risolti in pochi giorni. Una sola segnalazione, riportante come evento l'epilessia, è stata classificata "grave-invalidità grave o permanente".

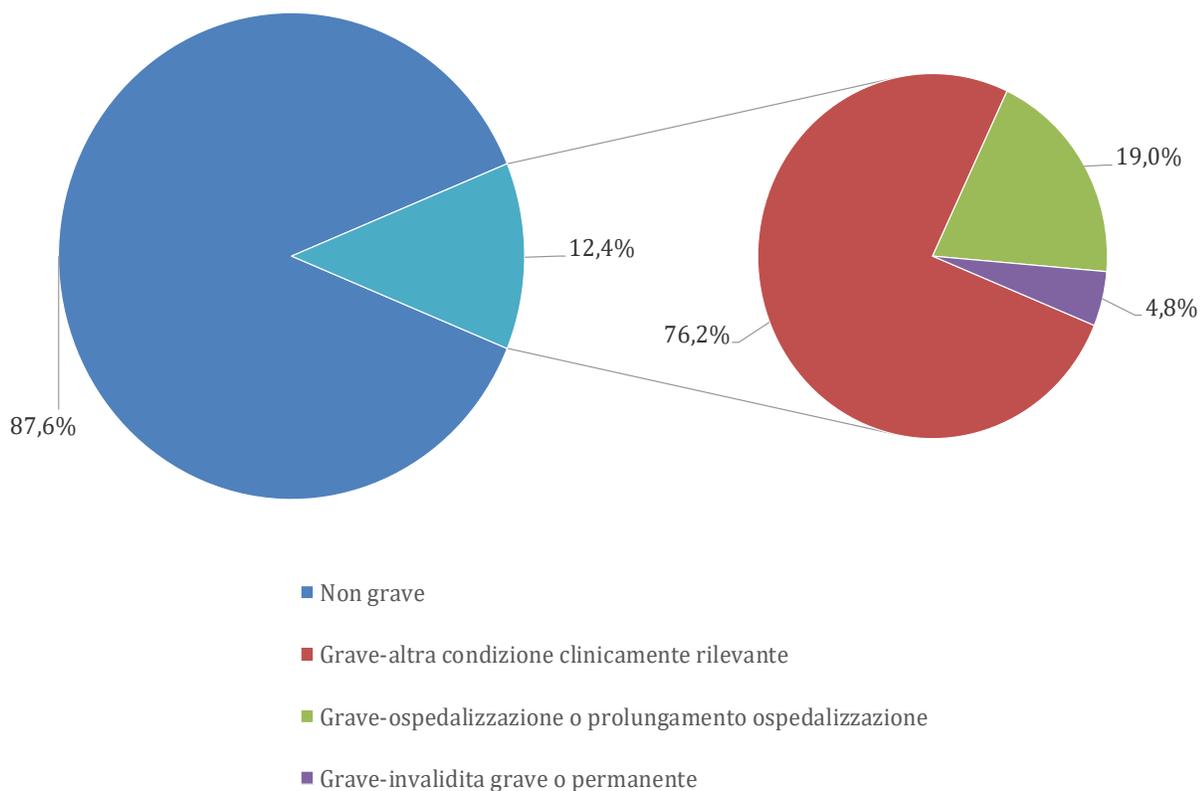


Figura 10: Classificazione segnalazioni AEFI per gravità, provincia di Ferrara, anno 2017

Nella quasi totalità dei casi (90,6%), tutti gli eventi segnalati, sia gravi che non gravi, si sono risolti.

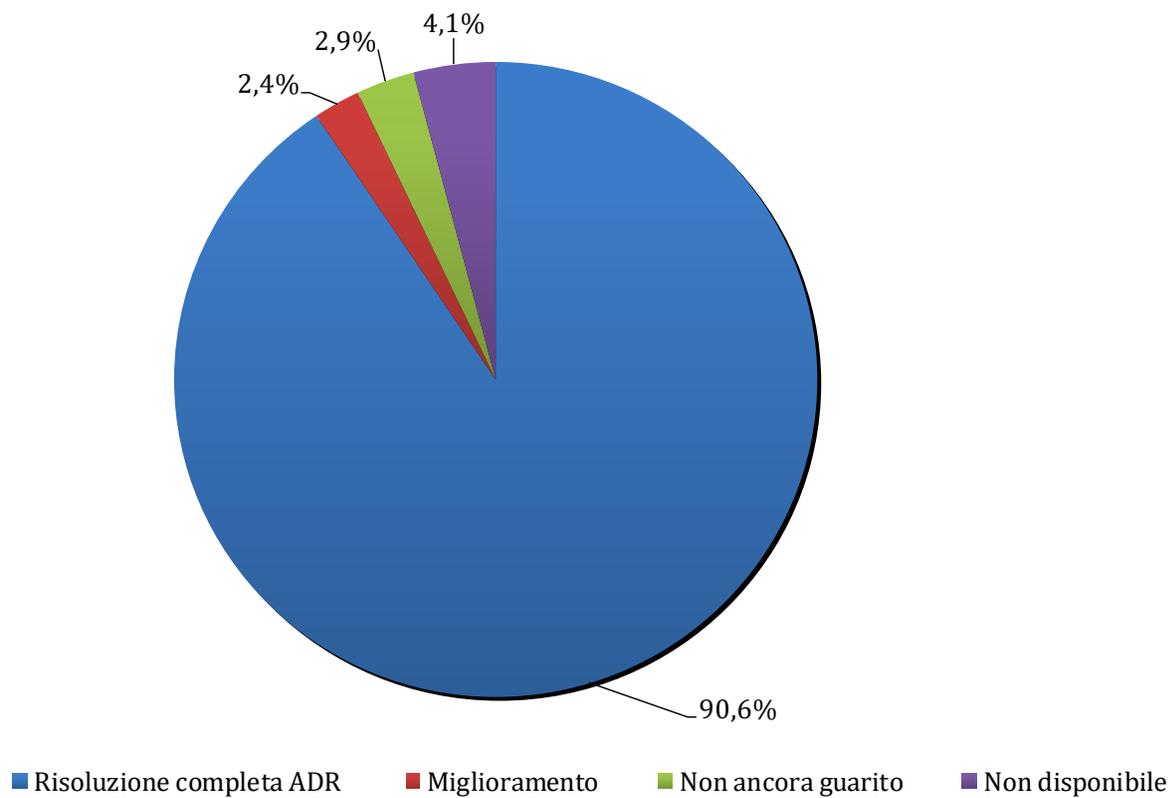


Figura 11: Esito riportato nelle segnalazioni AEFI, provincia di Ferrara, anno 2017

Per quanto riguarda la fonte di segnalazione (*Figura 12*), dalle 170 segnalazioni a vaccino registrate per la provincia di Ferrara emerge che la maggioranza provengono da altri operatori sanitari: pediatri di comunità, medici di igiene pubblica e assistenti sanitari (90,6%), seguiti dai medici (6,5%) e pazienti/ cittadini o altra figura professionale non sanitaria (2,9%). Nessuna segnalazione è pervenuta dai farmacisti. A partire dal 22 novembre 2017, con l'arrivo della nuova release di Eudravigilance, sono state riportate delle modifiche alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra le quali il raggruppamento delle qualifiche di medico di medicina generale, medico ospedaliero, dentista, pediatra e specialista nella categoria "medico". A tale proposito si precisa, che a partire dalla suddetta data le segnalazioni provenienti da Pediatri di Comunità e Medici di Igiene Pubblica sono state inserite nella RNF con fonte "medico" e non più come "altro operatore sanitario", diversamente da quanto avveniva nel periodo precedente le modifiche.

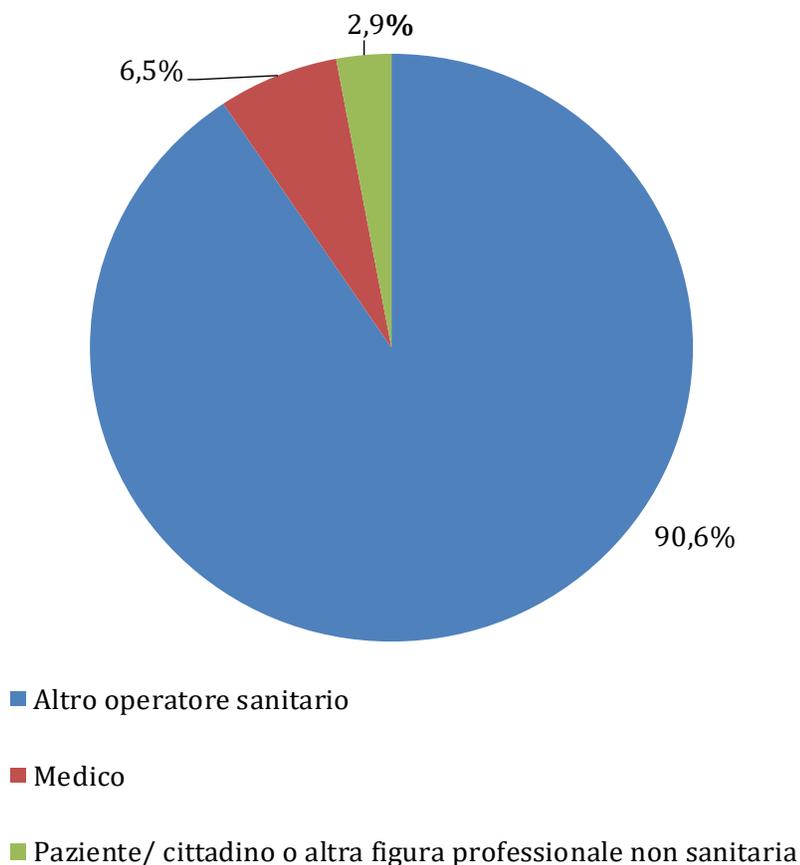


Figura 12: Segnalazioni AEFI suddivise per fonte, provincia di Ferrara, anno 2017

Nella *Tabella 7*, le segnalazioni di AEFI relative a pazienti pediatrici sono state stratificate per tipo di gravità. L'analisi è stata effettuata distinguendo tre fasce d'età sulla base dei vaccini obbligatori/raccomandati previsti dal calendario vaccinale regionale in vigore nell'anno 2017.

Fascia d'età	N° segnalazioni	Non Gravi	Gravi
da 1 mese a 12 mesi	148	87,2%	12,8%
da 13 mesi a 6 anni	10	80,0%	20,0%
da 7 anni a 18 anni	1	100,0%	0,0%

Tabella 7: Distribuzione delle segnalazioni di AEFI in età pediatrica per tipo di gravità, anno 2017

Gran parte delle segnalazioni fa riferimento ai bambini dal primo mese fino al primo anno di vita; ciò è dovuto principalmente al maggior numero di dosi somministrate (Pneumococco PCV, Meningococco B MENB, Difterite-Tetano-Pertosse DTPA, Poliomielite IPV, Epatite B HBV, Emofilo di tipo B HIB) e alla maggiore attenzione nei confronti di questa popolazione. Emerge che più della metà delle segnalazioni sono non gravi e riguardano eventi quali piresia, irrequietezza, inappetenza, irritabilità e reazioni locali come dolore, edema e rossore nella sede della vaccinazione (*Tabella 8*).

PT	N° AEFI	% AEFI Gravi
Piresia	172	36,1%
Irrequietezza	28	5,9%
Inappetenza	27	5,7%
Irritabilità	26	5,5%
Dolore in sede di vaccinazione	18	3,8%
Iperpiresia	14	2,9%
Sonnolenza	13	2,7%
Edema in sede di vaccinazione	11	2,3%
Arrossamento in sede di iniezione	8	1,7%
Pianto inconsolabile	8	1,7%
Pianto persistente	8	1,7%
Orticaria	7	1,5

Tabella 8: Stratificazione AEFI per PT (Preferred Term), primi dieci PT, provincia di Ferrara, anno 2017

La *Tabella 9* stratifica le AEFI segnalate per Classificazione Organo-Sistemica (SOC). Alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" appartengono eventi come piresia e reazioni locali in sede di vaccinazione, nella SOC "Disturbi psichiatrici" si riportano irrequietezza, irritabilità, agitazione, tutti eventi non gravi.

SOC	N° AEFI	% AEFI Gravi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	269	56,5%
Disturbi psichiatrici	66	13,9%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	37	7,8%
Patologie del sistema nervoso	32	6,7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	27	5,7%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	14	2,9%
Patologie gastrointestinali	14	2,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	7	1,5%
Infezioni ed infestazioni	6	1,3%
Patologie dell'occhio	2	0,4%
Patologie vascolari	2	0,4%

Tabella 9: Stratificazione AEFI per SOC, prime dieci SOC, provincia di Ferrara, anno 2017

Le *Figure 13 e 14* dettagliano le SOC per fascia d'età. Dalla suddivisione delle AEFI per SOC si evince che nei bambini e adolescenti prevalgono le "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (57,2%), i "Disturbi psichiatrici" (14%) e le "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (7,3%); il trend è simile in età adulta: al primo posto la SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (37,5%), seguita da "Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo" (25%) e da "Patologie gastrointestinali"(12,5%).

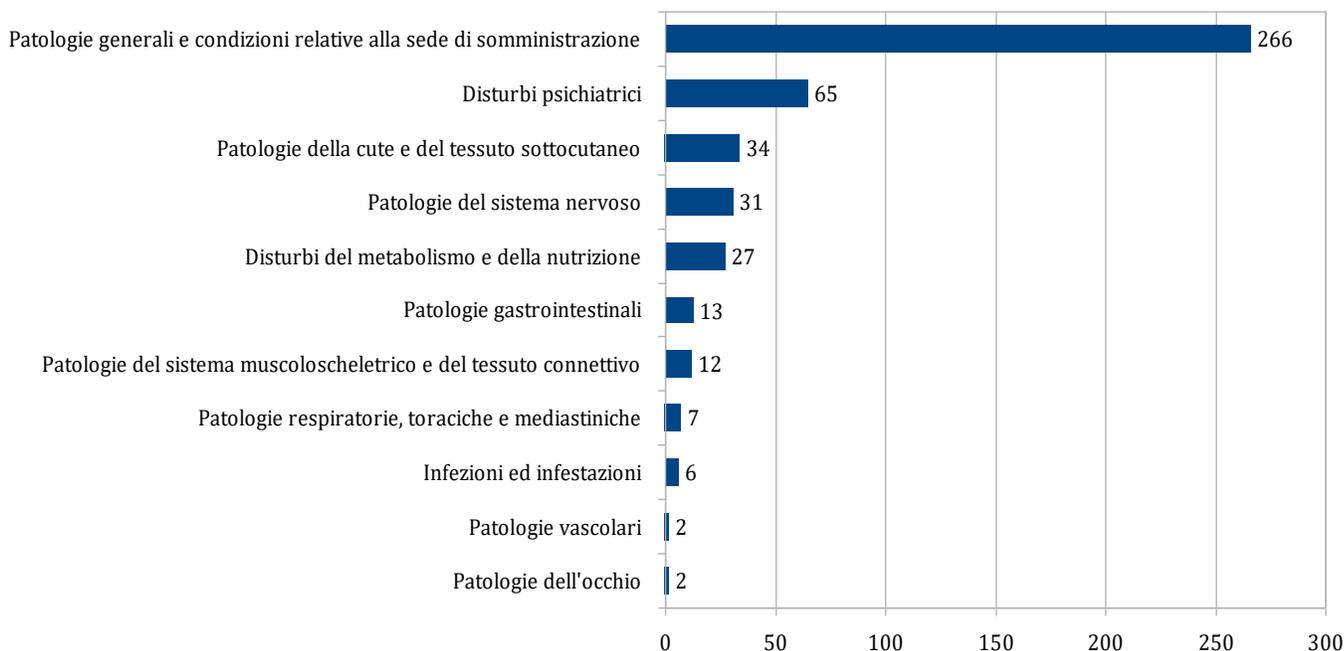


Figura 13: Distribuzione AEFI per SOC in età pediatrica, provincia di Ferrara, anno 2017

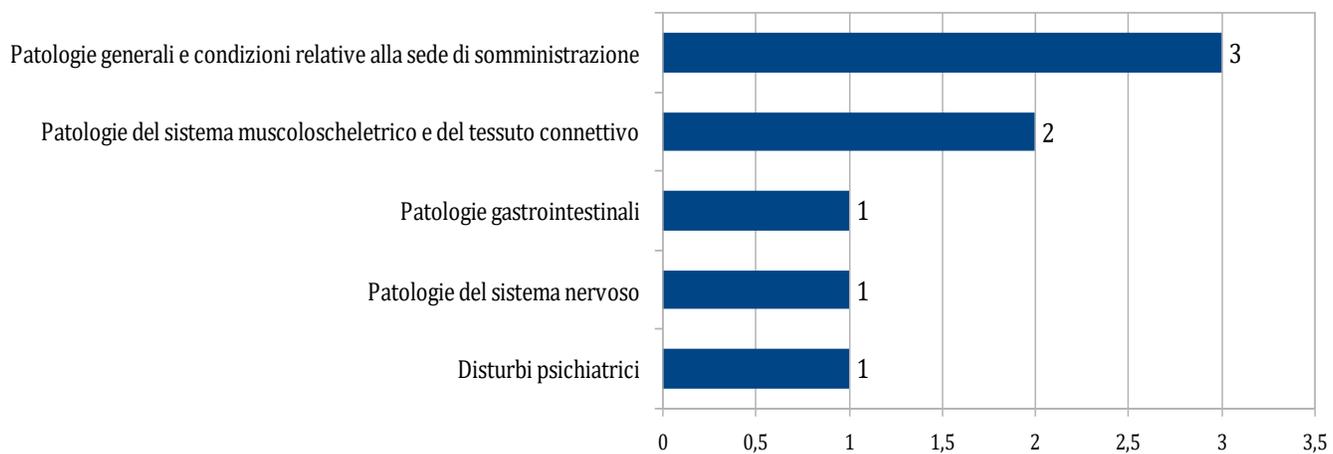


Figura 14: Distribuzione AEFI per SOC in età adulta, provincia di Ferrara, anno 2017

Nella *Tabella 10* sono elencati i vaccini per principio attivo più segnalato con dettaglio delle relative percentuali di AEFI gravi. Su un totale di 242 vaccini sospetti di cui 229 (94,6 %) somministrati in età pediatrica (0-18 anni) e 13 (5,4 %) ad adulti, il maggior numero di segnalazioni nell'anno 2017 ha riguardato il vaccino per la malattia meningococcica B (71 AEFI; 5,6% gravi) seguito dal vaccino pneumococcico ed il vaccino esavalente Difterite-Haemophilus influenzae B-pertosse-poliomielite-tetano-epatite B con 60 segnalazioni, di cui 13,3% gravi sul totale di 242 vaccini sospetti. Il maggior numero di segnalazioni per i suddetti vaccini è probabilmente correlata al numero di dosi (3) somministrate nel primo anno di vita, come previsto da calendario vaccinale. La percentuale più alta di segnalazioni gravi (50%) si è registrata con i vaccini MPR e DTaP-IPV.

Vaccino	N°	%	N° Gravi	% Gravi
Vaccino per la malattia meningococcica B	71	29,3%	4	5,6%
Vaccino esavalente Difterite-Haemophilus influenzae B-pertosse-poliomielite-tetano-epatite B (DTaP-HB-IPV-HiB)	60	24,8%	8	13,3%
Vaccino pneumococcico	60	24,8%	8	13,3%
Vaccino tetravalente morbillo, parotite, rosolia e varicella vivo(MPR-Var)	19	7,9%	5	26,3%
Vaccino per la malattia meningococcica A,C,Y,W-135 (uso > 0 mesi)	12	5,0%	3	25,0%
Vaccino anti-influenzale (uso > 6 mesi)	5	2,1%	0	0,0%
Vaccino antivaricela (Var)	4	1,7%	1	25,0%
Vaccino morbillo, parotite, rosolia (MPR)	2	0,8%	1	50,0%
Vaccino tetravalente Difterite-pertosse-poliomielite-tetano (DTaP-IPV)	2	0,8%	1	50,0%
Vaccino contro difterite, tetano e pertosse (DTaP) (richiamo > 4anni)	2	0,8%	0	0,0%
Vaccino anti Rotavirus	2	0,8%	0	0,0%
Vaccino anti-influenzale (uso > 65 anni)	1	0,4%	0	0,0%
Vaccino per la malattia meningococcica A,C,Y,W-135 (uso > 24 mesi)	1	0,4%	0	0,0%
Lisato batterico per la profilassi delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie	1	0,4%	0	0,0%
Totale	242	100,0%	31	12,8%

Tabella 10: Vaccini sospetti segnalati e gravità, provincia di Ferrara, anno 2017

Per i vaccini più segnalati nell'anno 2017, è stato calcolato il tasso di segnalazione per 10.000 dosi di vaccino somministrate e si è osservato che, seppur con un numero inferiore di segnalazioni, il vaccino esavalente ha riportato il più elevato tasso di segnalazione.

Provincia di Ferrara	N° Segnalazioni	N° Dosi somministrate	Tasso di segnalazione
Vaccino per la malattia meningococcica B	71	11090	64,0
Vaccino esavalente (DtaP-HB-IPV-HiB)	60	6273	95,6
Vaccino pneumococcico	60	13350	44,2

Tabella 11: Vaccini sospetti più segnalati: tasso di segnalazione x 10.000 dosi somministrate

Si ricorda che, con il recepimento della nuova normativa Europea (**Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015** che recepisce le direttive europee 2010/84/EU e 2012/26/UE) è stata aggiornata la definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR), quale effetto nocivo e non voluto conseguente
a:

- uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- errori terapeutici;
- usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- sovradosaggio;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- esposizione per motivi professionali.

Si precisa, inoltre, che il fallimento terapeutico è considerato reazione avversa, pertanto deve essere segnalato.

Inoltre, con il recepimento della nuova normativa Europea, i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia, assistenti sanitari, ecc.) sono tenuti a

segnalare tutte le sospette reazioni avverse a vaccini e a farmaci

Si allega la scheda per la segnalazione in formato elettronico per agevolare la procedura di inoltro.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

Dott.ssa Anna MARRA
Responsabile di Farmacovigilanza
Azienda Ospedaliero-Universitaria e Azienda USL di Ferrara
Tel: 0532/236835 Fax: 0532/236577

farmacovigilanza@ospfe.it
farmacovigilanza@ausl.fe.it



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)



1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (<i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>):			10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
11. AZIONI INTRAPRESE (<i>specificare</i>): <i>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</i>					

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (<i>indicare il nome della specialità medicinale o del generico*</i>). <i>Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici</i>					
A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL		AL		
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL		AL		
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL		AL		
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

Prego, girare il foglio →

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:

B:

C:

22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SÌ NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SÌ NO 30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO

B) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SÌ NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SÌ NO 30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio

tipologia

numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO OSPEDALIERO

MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA

SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO

FARMACISTA INFERMIERE

CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX:

E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Il sistema prevede l'uso di moduli diversi per operatori sanitari e cittadini.

La segnalazione da parte dell'utente può avvenire con o senza registrazione.

- l'utente registrato avrà i moduli precompilati con i propri dati personali: negli accessi futuri gli basterà loggarsi inserendo Username e Password ottenuti con la registrazione.
- l'utente non registrato potrà comunque inviare una segnalazione attraverso il pulsante "Invia una segnalazione di reazione avversa".

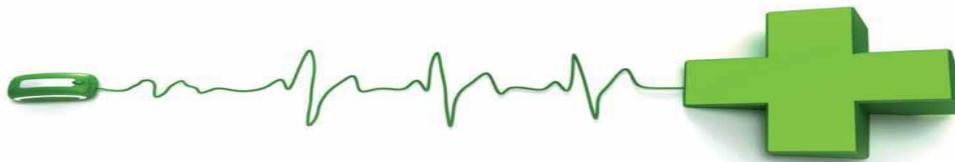
Al termine della compilazione l'utente dovrà selezionare l'Azienda sanitaria di appartenenza per poter inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda.



Comunicato Sicurezza Farmaci

Il Centro di Farmacovigilanza dell'UO Farmacia Ospedaliera pubblica mensilmente il **Comunicato Sicurezza Farmaci** che riporta in breve notizie provenienti da AIFA, EMA e dalla letteratura scientifica e rappresenta uno strumento utile ai professionisti sanitari per essere costantemente aggiornati sul profilo di sicurezza dei medicinali in commercio.

E' possibile consultare i Comunicati mensili ai siti web di Farmacovigilanza sotto riportati:



<http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/farmaceutico/farmacovigilanza/note-informative-importanti>